

Les bases de la pharmacocinétique

Module de : Pharmacologie

D'après les cours de Mme.Bensegueni

2010-2011©B_Integra

[HTTP://VETO-CONSTANTINE.COM](http://veto-constantine.com)

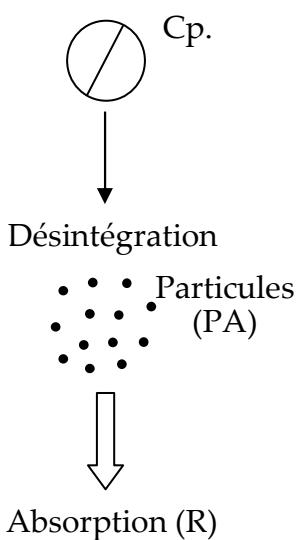


Introduction :

C'est l'étude du devenir de la molécule du médicament considérée comme le xénobiotique (xéno = étranger : molécule étrangère dans un organisme vivant).

Les principales phases de la pharmacocinétique sont :

- **L'absorption** : ou *résorption*.
- **La diffusion** : ou *distribution*.
- **La biotransformation** : ou *métabolisation*.
- **L'élimination** : ou *excrétion*.

Pour que ces quatre phases se réalisent, la molécule doit traverser des espaces biologiques assimilés à des compartiments, séparés par des barrières biologiques qui sont les **membranes cytoplasmiques** des cellules des différents tissus constituant des différents systèmes.

| <u>Phase galénique</u> | <u>Phase pharmacocinétique</u> | <u>Phase pharmacodynamique</u> |
|---|--|---|
| Forme pharmaceutique Voie d'administration  | <ul style="list-style-type: none"> - À (abs) R - B (diff) D - C (bio) M - D (élim) E | <p>⇒ Effet pharmacologique (thérapeutique) souhaité.  Max</p> <p>⇒ Effets toxiques (non mortels). = effets secondaires (minimisés au maximum) non souhaités.  min</p> |

Les quatre étapes peuvent se succéder dans cet ordre, c'est la pharmacocinétique la plus fréquente.

Une étape peut manquer le plus souvent l'étape de la biotransformation.

Elles se réalisent suivant les lois qui régissent le passage de molécules à travers les membranes cytoplasmiques.

A. Le passage à travers les membranes biologiques :

Le passage de la molécule du médicament d'un compartiment à un autre à travers les différents tissus et liquides biologiques dépend des caractéristiques physicochimiques de la molécule face à la membrane cytoplasmique.

Ainsi, le médicament doit être hydrosoluble pour séjourner dans une phase aqueuse alors que pour passer d'un compartiment à un autre, il doit être liposoluble. Les principaux compartiments sont les **liquides corporels** (liquides extra et intracellulaire, plasma, LCR,

synovial, les humeurs, urines, lait...) séparés par les barrières qui sont **des membranes cytoplasmiques**.

1) La membrane cytoplasmique :

Elle est constituée d'une double couche phospholipidique dans laquelle se trouvent des macromolécules protéiques intercalées par un certain nombre de pores plus ou moins important en fonction de la nature tissulaire.

La fraction lipidique de la membrane est très importante à considérer, elle n'est perméable qu'en substances lipophiles.

La fraction protidique est importante à considérer dans le passage sélectif et le transport actif des molécules non lipophiles.

Les protéines (macromolécules protéiques) jouent le rôle de transporteurs actifs d'enzymes et de récepteurs, elles constituent les portes biologiques qui s'ouvrent de manière sélective à certains médicaments.

2) Les différents mécanismes de transport :

2.1) Le transport passif = diffusion simple :

C'est le mode le plus courant, le plus important pour le transport des médicaments, il est conditionné par **le degré de liposolubilité de la molécule**, il se réalise selon le **gradient de concentration**, ne nécessite **pas d'énergie ni de transporteur spécifique**. C'est un phénomène **non saturable**.

2.2) La filtration :

C'est un transport passif qui se réalise à travers les pores membranaires même pour les molécules hydrosolubles qui ont une petite taille et un faible poids moléculaire.

2.3) La pinocytose :

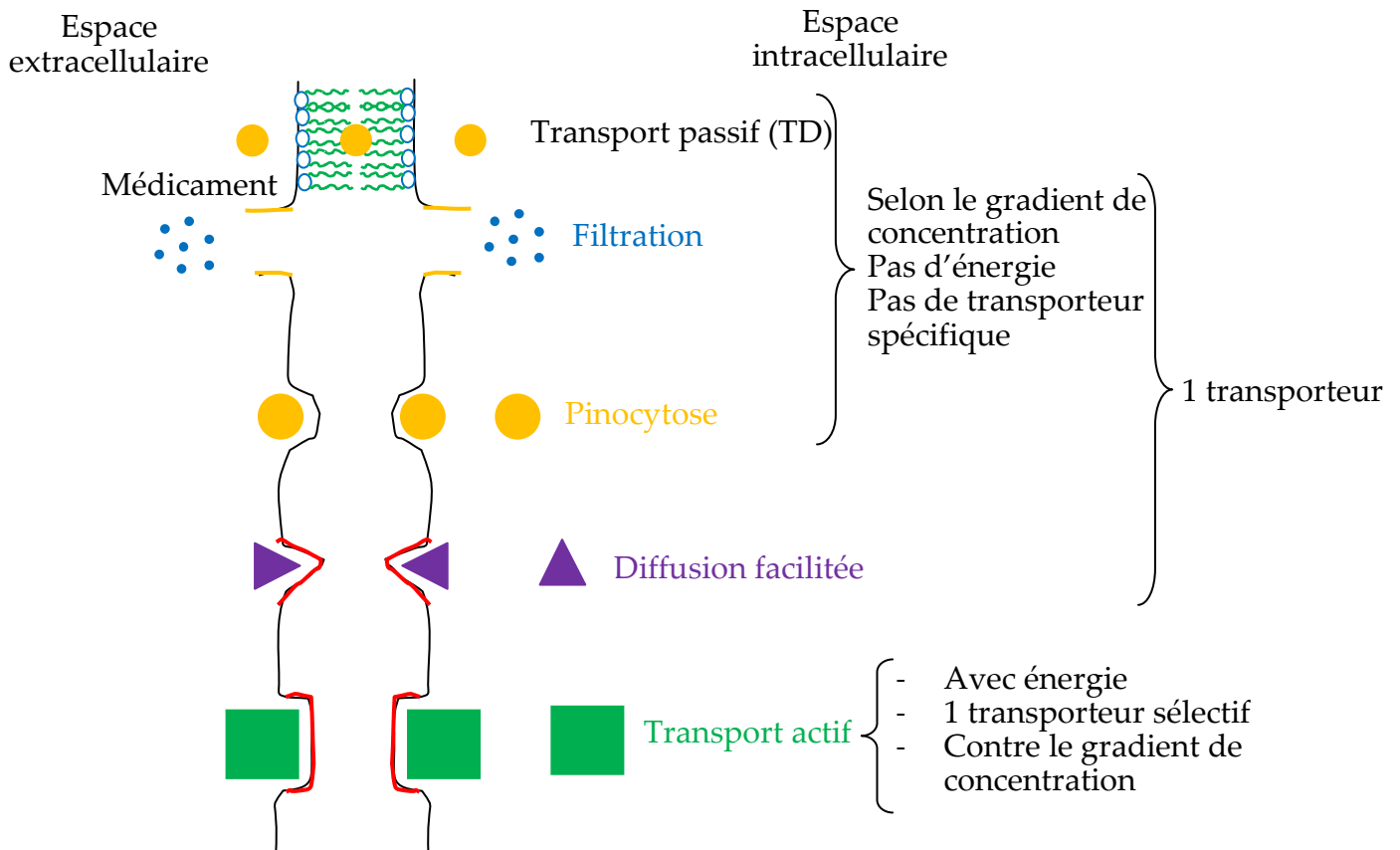
C'est un transport passif qui se fait par vacuolisation de la membrane cytoplasmique sans énergie et sans transporteur.

2.4) La diffusion facilitée :

C'est un transport passif, mais où la molécule se combine à un transporteur sans dépense d'énergie, c'est un phénomène saturable, mais qui est impossible à se réaliser contre le gradient de concentration.

2.5) Le transport actif :

C'est un mécanisme particulier parce qu'il peut se réaliser contre le gradient de concentration, il nécessite l'intervention de la membrane par un transporteur protéique souvent spécifique donc sélectif et nécessite de l'énergie. Ce système de transport est un phénomène saturable.



B. Les phases de la pharmacocinétique :

1. La résorption – absorption :

1.1. Définition :

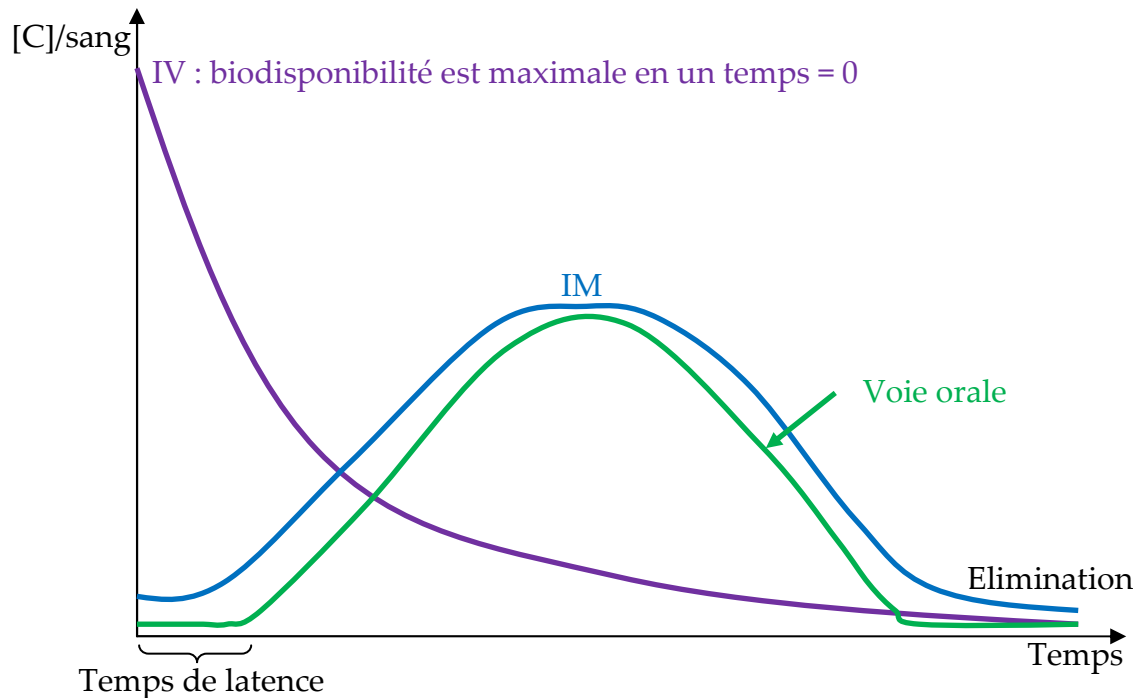
C'est la phase initiale qui correspond au début du passage des molécules du médicament dans la circulation générale depuis le point d'administration (voie d'administration) jusqu'au sang. La voie d'administration conditionne considérablement la vitesse de résorption de la molécule et par conséquent la biodisponibilité du principe actif.

- Si le médicament est déposé sur un tissu (peau) ou dans une lumière (intestin), la molécule doit traverser plus d'une barrière, la résorption est dite **médiate**.
- Si le médicament est déposé dans l'espace extravasculaire (IM ou SC), dans ce cas la résorption est **immédiate**.
- Si le médicament est déposé directement dans le sang (IV, IA), la phase de résorption est **supprimée (absente)**.

1.2. Notion de biodisponibilité :

Elle est définie comme étant la quantité de la dose administrée qui sera disponible dans un temps donné au niveau du site d'action.

La mesure de la concentration au niveau des sites d'action est très difficile à être exprimer pour cela, la biodisponibilité sera évaluée en fonction de la concentration maximale retrouvée dans le sang après un temps donné.



1.3. Les facteurs qui peuvent interférer avec la résorption :

a. La solubilité aqueuse :

Elle détermine la facilité avec laquelle la molécule passera dans le liquide extravasculaire (contrairement à la liposolubilité qui détermine le passage de la molécule à travers les membranes).

b. La vitesse de dissolution du médicament dans le tube digestif (forme galénique) :

Exp : les médicaments enrobés, encapsulés à libération prolongée (L.P).

c. L'étendue de la surface d'absorption :

Une surface d'absorption étendue exprime une biodisponibilité plus rapide en un temps court.

d. La concentration au point d'administration.

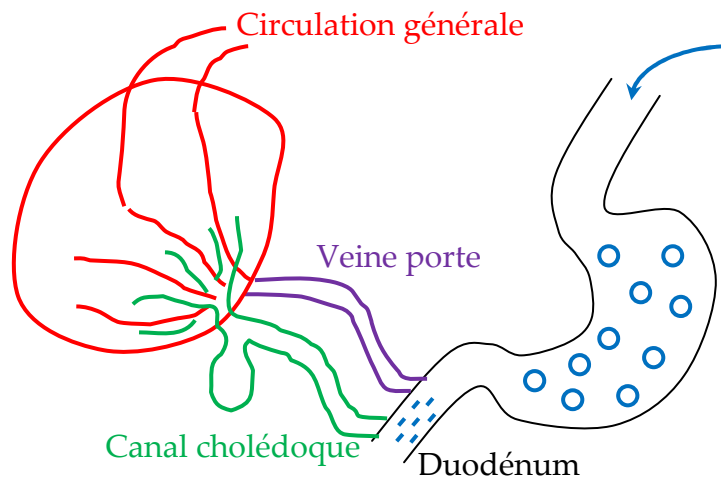
e. Cas particulier de l'absorption au niveau du tractus gastro-duodéal :

Elle peut avoir lieu à partir de la muqueuse de l'estomac surtout pour les petites molécules (eau, alcool), mais cette absorption gastrique est limitée dans le temps par la vidange gastrique et par le bol alimentaire.

La motricité gastrique détermine la vitesse de l'absorption qui sera plus ou moins ralentie par la quantité des aliments et leur nature.

Exp : la cellulose qui se trouve en quantités appréciables chez les herbivores pose un problème de fixation de nombreuses molécules de médicament et l'absorption est fortement retardée, la réponse thérapeutique sera très faible ou nulle. Les molécules non absorbées au niveau de l'estomac et qui arrivent dans le duodénum sont soumises à l'absorption intestinale facilitée par l'importance de la vascularisation, la plus grande partie sera absorbée à ce niveau, le reste sera absorbé dans les parties descendantes de l'intestin en fonction du transit intestinal (dans le cas de diarrhée).

L'absorption par le tractus gastro-duodénal est soumise obligatoirement au cycle entéro-hépatique qui correspond au passage des médicaments par le système portal (veine porte), les molécules selon leur nature et leur métabolisme hépatique important ou non subiront un premier passage hépatique et atteindront la circulation générale, ou bien plusieurs passages hépatiques et on parle de **cycle entérohépatique persistant** qui retarde la biodisponibilité.



2. La distribution – diffusion :

Après la phase d'absorption, les médicaments vont être distribués aux différents tissus et organes des différents systèmes biologiques par la circulation générale.

Donc, le flux sanguin (débit) est un élément très important dans la diffusion d'une quantité donnée de médicaments par surface tissulaire et par unité de temps.

Les organes où le flux sanguin est très élevé seront la première cible de la diffusion médicamenteuse : Poumons, reins, foie, cerveau, cœur, placentation, mamelle (lactation).

2.1. Le transport sanguin :

Tout médicament distribué existe dans le sang sous deux formes : **Forme libre, forme liée**. Cette liaison est assurée par les protéines plasmatiques principalement par **les albumines** et secondairement par **les globulines**.

La liaison protéine plasmatique-médicament est toujours réversible, le contraire c'est-à-dire l'irréversibilité de la liaison protéine-médicament conduirait à un empoisonnement (c'est le cas des molécules toxiques). La liaison varie de 1 à 99 %. Elle est conditionnée par les propriétés physico-chimiques de la molécule qui peut être faiblement ou fortement liée aux protéines plasmatiques.

La forme libre est la seule diffusible donc la seule active et la seule éliminable dans un temps donné.

La forme liée, en raison de son poids moléculaire élevé reste non diffusible, non active et non éliminable dans un temps donné qui est variable en fonction de la nature du médicament qui peut être en forme rapide, semi-retard ou retard.

La forme liée ne peut pas traverser la paroi endothéliale (vaisseaux), elle constitue donc une forme de réserve mobilisable au fur et à mesure de la disparition de la forme libre.

Cette forme liée reste pour une période transitoire, elle permet de maintenir un gradient de concentration du médicament sang/tissu.

Les globulines transportent surtout des substances liposolubles (hormone, vitamines, stéroïdes). Les albumines transportent surtout les molécules acides (salicylés, tétracyclines, péricycline... antibiotiques).

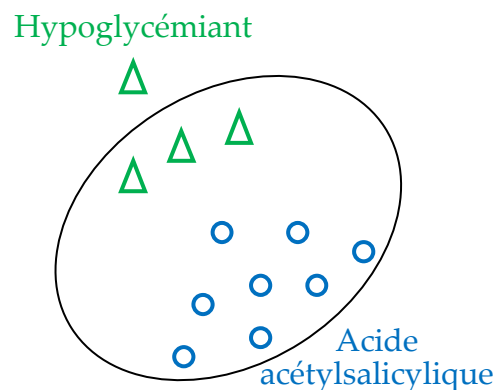
C'est la détermination des propriétés physico-chimiques des molécules et des proportions in vivo et in vitro des formes libres et des formes liées qui conditionnent les posologies (nombre de prise/temps).

La connaissance des interactions possibles des molécules permet d'éviter le problème de compétition médicamenteuse de deux molécules ou plus pour la même protéine plasmatique.

Exp : l'administration simultanée d'acide acétylsalicylique avec un hypoglycémiant oral.

L'acide acétylsalicylique à cause de son affinité importante pour l'albumine, il y aura saturation des sites sur l'albumine ce qui conduit à une forme libre d'hypoglycémiant qui sera double ou triple par rapport aux conditions habituelles (hypoglycémiant seul), ce qui conduit à une hypoglycémie grave.

Beaucoup de médicaments sont à éviter dans les états cliniques qui nécessitent la polythérapie.



2.2. La distribution tissulaire :

Cette distribution est conditionnée par deux critères :

- ❖ **La liposolubilité de la molécule.**
- ❖ **La perfusion sanguine dans chaque tissu.**

La distribution se divise en trois compartiments :

- **Compartiment très irrigué** : Il comprend les organes nobles (cœur, foie, cerveau, poumon, rein).
- **Compartiment moyennement irrigué** : Il comprend les muscles squelettiques, la moelle osseuse, la peau, les muscles lisses...
- **Compartiment faiblement irrigué** : Le tissu osseux, le cartilage, tissu adipeux, tendons et les aponévroses sont encore moins irrigués que le tissu osseux.

Cette irrigation tissulaire conditionne surtout la voie d'administration.

Exp : Dans les affections tendineuses, le traitement local est souvent préféré au traitement par la voie générale.

2.3. Distribution au système nerveux central :

Les substances qui se retrouvent dans la circulation capillaire doivent pour rejoindre le liquide extracellulaire du système nerveux central, traverser **la barrière hémato-**

encéphalique ou **hémato-méningée** constituée anatomiquement par l'endothélium du réseau capillaire qui est de nature spéciale d'où le nom de **barrière**.

A ce niveau, les cellules de cet endothélium sont disposées très jointives, les pores intercellulaires sont très petites et très peu nombreux, ce qui rend le processus de filtration fortement limité. Cette anatomie typique du tissu nerveux vient s'opposer à la nature lipidique du tissu nerveux (constitué de phospholipides) qui facilite l'absorption de toutes les molécules liposolubles.

Ce phénomène est tout à fait contraire au niveau du néphron où l'endothélium capillaire est constitué de cellules espacées, ce qui facilite la filtration glomérulaire.

2.4. Distribution fœto-maternelle (placentation) :

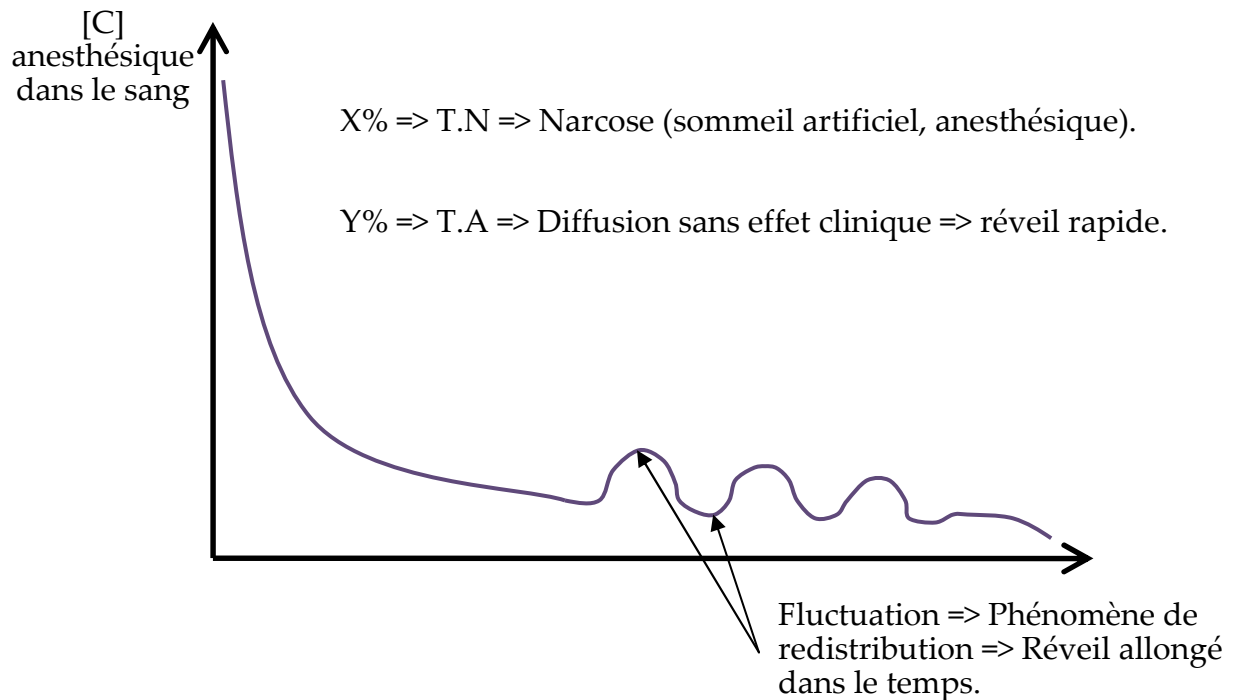
La distribution à ce niveau est très importante, le placenta est très perméable, la barrière hémato-placentaire est très ouverte, elle peut être parfois sélective d'où les nombreuses contre indications médicamenteuses chez les femmes gestantes.

Une caractéristique importante conditionne le passage transplacentaire chez les différentes espèces de mammifères :

- **La placentation épithélio-choriale** : équidés.
- **La placentation sydésmo-choriale** : ruminants.
- **La placentation endothélio-choriale** : carnivores.
- **La placentation hémio-choriale** : primates, femme.

2.5. Phénomène de redistribution :

Quand une molécule est fortement liposoluble (Thiopental : Anesthésique général), l'administration de ce médicament en intraveineux conduit à une distribution initiale très rapide au niveau du SNC, l'effet anesthésique est obtenu en moins d'1 min, la molécule possédant une grande affinité pour le tissu nerveux trouve ses récepteurs et l'effet clinique est très vite atteint. Mais à cause de la liposolubilité, les molécules de ce médicament traversent facilement la barrière hémato-encéphalique pour se redistribuer dans un tissu où la lipophilie est plus grande (tissu adipeux), mais au niveau de ce tissu adipeux parce qu'il n'y a pas de récepteurs, l'anesthésique est stocké et l'action pharmacologique diminue rapidement, une deuxième libération de l'anesthésique va se produire mais lentement dans le temps à cause de la faible irrigation du tissu adipeux, ce qui va provoquer un deuxième passage à travers la barrière hémato-encéphalique limité en quantité et exagéré dans le temps. Ceci pose problème dans l'anesthésie des animaux gras.



2.6. Les organes et tissus, réservoirs :

Dans certains tissus, certaines molécules se fixent de manière presque irréversible où le phénomène de redistribution est très faible ou nul à cause de la circulation sanguine faible et de l'importance des liaisons des molécules dans des tissus, elle est expliquée par l'affinité des molécules pour certains tissus.

Exp 1 : le tissu adipeux considéré comme un réservoir pour toutes les molécules liposolubles, certaines arrivent à se redistribuer d'autres se fixent d'une manière irréversible comme le cas des caroténoïdes (coloration jaune orangé chez les bovins et les équidés, jaune d'œuf) qui permettent de donner l'appréciation à peu près de l'âge de l'animal.

Exp 2 : les insecticides qui se fixent par petites quantités dans la graisse des oiseaux migrateurs peuvent provoquer leur mort suite à la libération massive des molécules d'insecticide dans le sang suite à la fonte graisseuse.

Exp 3 : le fluor se fixe au niveau du tissu osseux par une liaison irréversible phospho-fluoro-calcique, mais la fixation au niveau du tissu dentaire cause une coloration brunâtre irréversible.

2.7. Facteurs qui modifient le phénomène de redistribution :

Les facteurs qui modifient surtout la liaison protéine plasmatique-médicament suite à la compétition médicamenteuse pour les protéines plasmatiques de deux molécules administrées au même temps ou suite à la diminution du taux de protéines plasmatiques dans les maladies graves où le taux d'albumine diminue considérablement comme dans les néphroses (atteintes rénales avec fuite d'albumine dans l'urine). Dans le cas des brûlures importantes et étendues il y a une fuite plasmatique donc perte d'albumine par augmentation de la perméabilité capillaire. Dans les œdèmes importants, le taux

d'albumine baisse chez les fumeurs ce qui fragilise l'organisme par diminution du transport sanguin.

3. La biotransformation – métabolisation :

1) Définition :

Les biotransformations sont un ensemble de réactions et de transformations que subit un médicament dans l'organisme, les principales ont lieu au niveau du foie, c'est l'organe siège d'un grand nombre de réactions biochimiques souvent enzymatiques qui transforment la molécule du médicament initiale en métabolites souvent inactifs facilement éliminables. Les biotransformations peuvent avoir lieu aussi au niveau du tube digestif, du rein, du poumon, du plasma, du liquide synovial...

Le principal but de ces réactions est de rendre la molécule hydrosoluble donc facilement éliminable par le rein.

2) Nature des réactions de biotransformation :

Il existe deux types de réactions de biotransformation :

- **Réaction de type I** => Biotransformation de la phase I.
- **Réaction de type II** => Biotransformation de la phase II.

Les réactions de la phase I aboutissent à des métabolites qui restent souvent actifs qui conservent leur activité pharmacologique, mais qui deviennent parfois plus ou moins toxiques (c'est une toxicité mesurée qui est responsable souvent des effets secondaires). Les réactions de la phase II aboutissent à des métabolites souvent inactifs et dénués de toute toxicité et bien sûr facilement éliminables.

2.1) Réactions de la phase I :

Elle se réalise souvent dans l'hépatocyte sous l'action d'équipements enzymatiques, se sont des réactions d'oxydation, hydrolyse, réduction et décarboxylation.

a. Oxydation :

Se sont les réactions les plus importantes réalisées au niveau de l'hépatocyte, le principal équipement enzymatique est le **groupe cytochrome P450**. Ces réactions mettent en jeu des hydroxylases qui fixent un groupement hydroxyde – OH sur la molécule du médicament. L'oxygénase qui fixe une fonction oxygénée.

b. Hydrolyse :

Les principales enzymes sont des estérases et amidases qui ont lieu dans l'hépatocyte, dans le néphron, dans le plasma et surtout au niveau de l'intestin.

c. Réduction :

Beaucoup moins importante que les oxydations et les hydrolyses, elles sont essentiellement hépatiques, elles attaquent des fonctions cétones ($C=O$) => Alcool, les ponts disulfures ($R-S-S-R$) => Thiol $R-SH$ et les groupements nitrés (NO_2) => NH_2 .

d. Décarboxylation :

Se sont des réactions peu fréquentes, la plupart se réalisent dans le tube digestif, elles ont pour but d'augmenter l'activité pharmacologique parfois le métabolite formé présente une toxicité.

Exp : la décarboxylation de l'histidine => Histamine.

Les métabolites formés par les réactions de la phase I sont en principe destinés à fournir des groupements fonctionnels aminés (NH₂), hydroxylés (OH), carboxylés (COOH) repris par les réactions de type II qui faciliteront leur élimination.

2.2) Réactions de la phase II :

Les réactions de cette deuxième phase sont des réactions de synthèse qui ajoutent à la molécule exogène une molécule physiologique pour augmenter l'élimination et diminuer l'accumulation du médicament dans l'organisme.

Se sont des réactions de sulfoconjugaison, de glucurono-conjugaison, de méthylation et des acétylations. Ces quatre réactions associent au médicament (molécule exogène) soit un sulfate, soit un acide glucuronique, soit un groupement acétyle, soit un groupement méthyle.

Le but de toutes ces réactions est d'inactiver la molécule de la rendre plus hydrosoluble, donc plus facilement éliminable par le rein, les réactions de type II sont le plus souvent sous contrôle génétique surtout pour les réactions d'acétylation, pour cela il existe des acétyleurs lents et des acétyleurs rapides, les enzymes responsables de toutes les réactions de type II sont des transférases qui réalisent la réaction de transfert des groupements méthyle, acétyle, glucuronique et sulfate sur les groupements des molécules métabolisées par les réactions de type I.

Les individus génétiquement faibles dans un type de transférase vont accumuler un médicament donné.

Exp : Isoniazide (antituberculeux).

Récapitulatif :

| | Phase I | Phase II | Élimination |
|---------------------------------------|----------|----------|---|
| A Forme initiale exogène | | | A (active) (% très faible). Aucune biotransformation. |
| | B | | B (extrêmement rare). |
| | B | C | C (le plus important). |
| | | D | D (% assez faibles). |

Les réactions de biotransformation en générale épuisent l'organisme par diminution des équipements enzymatiques dans le temps, c'est-à-dire : en rapport avec l'âge et la consommation abusive de médicament.

L'organe le plus touché est le foie, cet épuisement est aggravé chez l'homme par la consommation d'alcool et de tabac, les toxicomanes à long terme épuisent plus rapidement le fonctionnement des hépatocytes et dans le cas de maladies graves, les traitements sont très difficiles.

Chez les alcooliques (éthyliques), la métabolisation de l'éthanol finit par épuiser le système enzymatique nécessaire à sa transformation en acide acétique, l'accumulation de l'éthanol dans l'hépatocyte conduit à une cytolysse de la cellule qui fait apparaître la cirrhose hépatique.

4. L'élimination – excrétion :

Toute substance exogène ou bien étrangère introduite dans l'organisme doit être éliminée avec une vitesse variable qui dépend de la nature de la molécule, de sa $\frac{1}{2}$ vie et du but thérapeutique.

$\frac{1}{2}$ vie : La moitié de la quantité administrée et éliminée dans un temps donné.

4.1. Les principales voies d'élimination :

4.1.1. L'élimination rénale :

C'est la voie la plus importante responsable de l'élimination de toutes les molécules initialement hydrosolubles et d'un grand nombre de médicaments qui font intervenir les systèmes de transport actif du néphron.

a. Filtration glomérulaire :

C'est une voie passive ouverte pour toutes les molécules non liées aux protéines plasmatiques (libres), et pour toutes les molécules liposolubles quelque soit le dépôt de liposolubilité et le degré d'ionisation d'un médicament => il y aura filtration de toutes les molécules dont le poids et la taille sont plus petits que les pores membranaires (barrière rénale ouverte ou facilitée), on parle à ce niveau de **clairance rénale** ou **clairance glomérulaire** : c'est le volume du sang filtré par unité de temps.

b. Excrétion tubulaire :

Elle se réalise au niveau du tube contourné proximal (TCP), c'est une voie active qui se réalise contre le gradient de concentration. À ce niveau, le système de transport actif est saturable. Si deux médicaments peuvent entrer en compétition pour le même système de transport, l'un peut modifier l'élimination de l'autre, il peut y avoir accumulation et toxicité.

c. Résorption tubulaire :

Elle peut avoir lieu sur le volume filtré ou sur le volume filtré et excrété. Elle a pour but de récupérer de nombreuses molécules encore profitables pour l'organisme, c'est un système de transport actif, très important pour les molécules physiologiques de l'organisme tel que le glucose- Ca^+ .

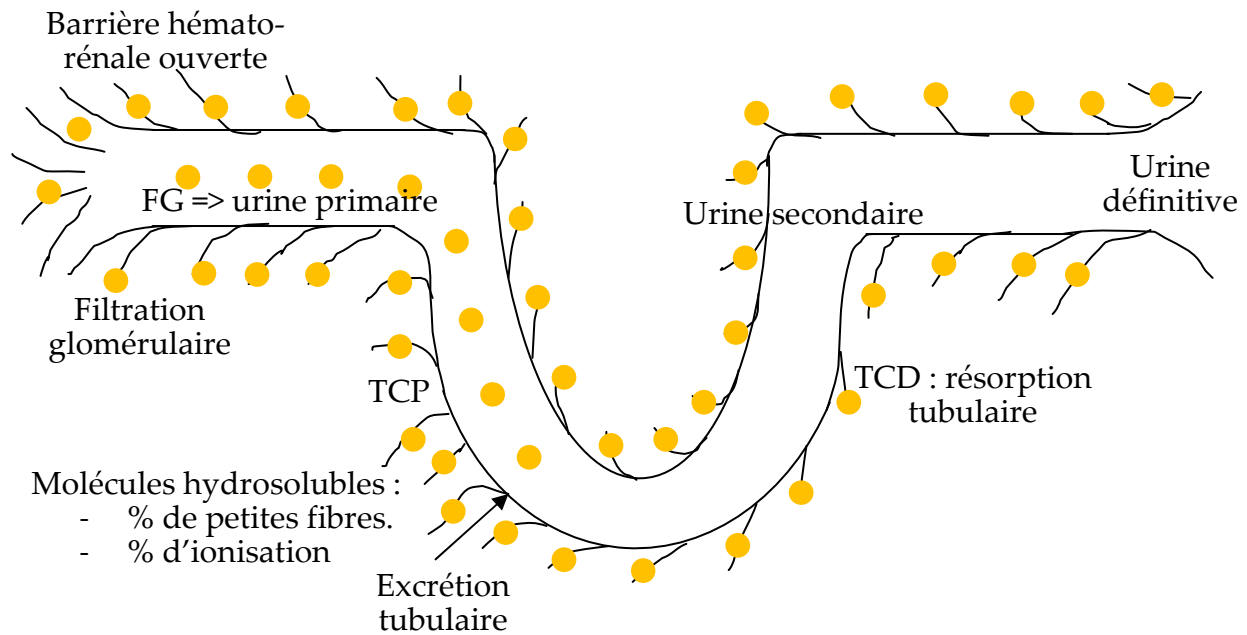
La résorption tubulaire se réalise en fonction du degré d'ionisation de la molécule, du degré de liposolubilité et du pH de l'urine.

Ainsi, un principe actif acide est d'avantage réabsorbé dans une urine acide, son élimination sera retardée.

En toxicologie, ce phénomène est exploité pour favoriser ou non l'élimination d'une molécule en fonction du pH de l'urine.

Exp : intoxication par l'acide acétylsalicylique (Aspirine). Pour faciliter l'élimination de l'aspirine, l'organisme reçoit une perfusion de bicarbonates de Na^+ => alcaliniser l'urine.

En médecine vétérinaire, l'élimination des médicaments est liée au régime alimentaire des animaux. Chez les herbivores : pH = 7.4, carnivores = 5.7, homme = 6.7.



4.1.2. L'élimination biliaire (hépatique) :

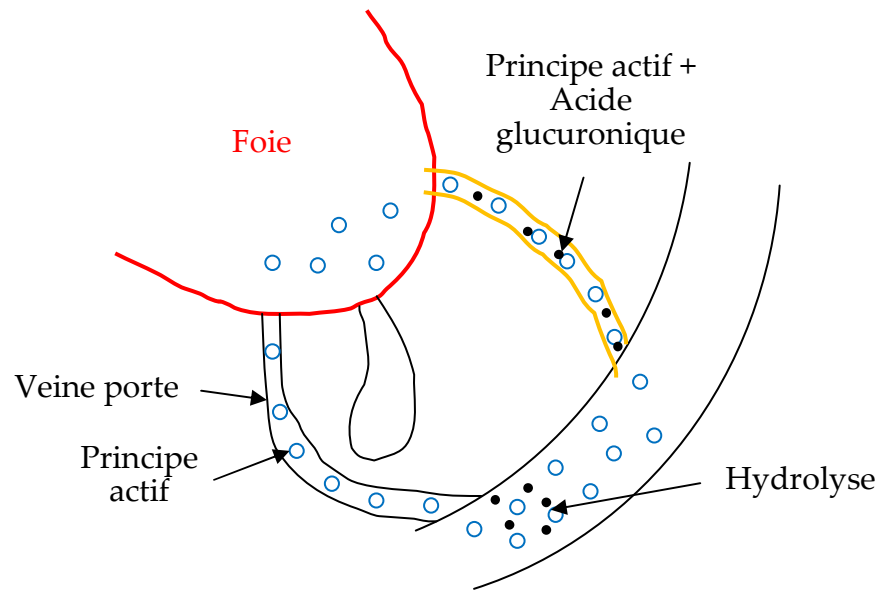
Le foie est responsable de l'élimination d'un certain nombre de médicaments qui ont un métabolisme hépatique et un degré de conjugaison avec les sels biliaires important, on parle de **clairance hépatique** (volume du sang filtré au niveau du foie par unité de temps).

a. Le cycle entéro-hépatique :

Les principes actifs excrétés dans la bile peuvent être réabsorbés au niveau de l'intestin et retrouvés dans le foie par la circulation portale. Ceci ne peut se faire que s'il y a hydrolyse intestinale des principes actifs conjugués.

Le cycle entéro-hépatique prolonge le séjour du principe actif dans l'organisme.

Phénomène exploité par exemple dans le traitement des douves (douvicide dans les canaux biliaires).



b. L'élimination fécale :

Elle représente l'élimination biliaire plus le médicament non absorbé au niveau du tube digestif et éliminé au même temps que les fèces.

4.1.3. Autres voies d'élimination :

- Élimination respiratoire – pulmonaire – alvéolaire.
- Élimination lactée.
- Élimination par jetage – sueur.
- Élimination lacrymale.